



(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
30.05.2001 Patentblatt 2001/22

(51) Int Cl.⁷: **A01N 43/78, C07D 277/24**

(21) Anmeldenummer: **00811083.5**

(22) Anmeldetag: **16.11.2000**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR
 Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

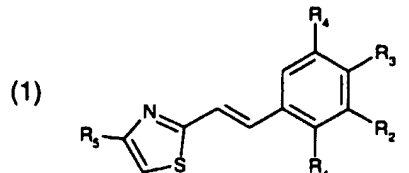
(30) Priorität: **25.11.1999 EP 99811090**

(71) Anmelder: **Ciba Specialty Chemicals Holding Inc.**
4057 Basel (CH)

(72) Erfinder:
 • **Haap, Wolfgang**
79639 Grenzach-Wyhlen (DE)
 • **Hölzl, Werner**
68440 Eschentzwiller (FR)
 • **Ochs, Dietmar**
79650 Schopfheim (DE)
 • **Puchtler, Karin**
79592 Fischingen (DE)
 • **Schnyder, Marcel**
4127 Birsfelden (CH)

(54) **Hydroxyphenylvinylthiazole**

(57) Beschrieben wird die Verwendung von Hydroxyphenylvinylthiazolen der Formel



worin

R₁, R₂, R₃ und R₄,

unabhängig voneinander Wasserstoff; Halogen; Hydroxy, C₁-C₁₆-Alkyl, C₁-C₁₆-Alkoxy, Phenyl; Phenyl-C₁-C₃-Alkyl; C₆-C₁₀-Aryloxy, Amino, Mono-C₁-C₅-Alkylamino, Di-C₁-C₅-Alkylamino, oder -NO₂; wobei mindestens einer der Reste R₁, R₂, R₃ oder R₄ Hydroxy bedeutet;

R₅

C₁-C₅-Alkyl; C₁-C₅-Alkoxy; nicht substituiertes oder durch Halogen, C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₅-Alkoxy, Hydroxy oder Pyrrolidiny substituiertes Phenyl;

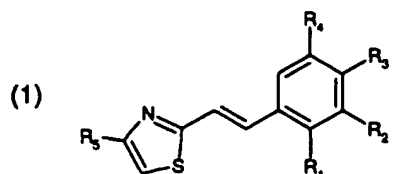
bedeuten, als mikrobizide Wirksubstanzen.

Die Verbindungen zeigen eine ausgeprägte Wirkung gegen pathogene grampositive und gramnegative Bakterien, ausserdem gegen Hefen und Schimmelpilze. Sie eignen sich daher zur antimikrobiellen Behandlung, insbesondere Konservierung und Desinfektion von Oberflächen.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Hydroxyphenylvinylthiazolen zur antimikrobiellen Behandlung von Oberflächen, als antimikrobielle Wirksubstanz gegen grampositive und gramnegative Bakterien, Hefen und Pilze sowie Konservierung von Kosmetika, Haushaltsprodukten, Textilien, Kunststoffen und Desinfektionsmitteln.

[0002] Die erfindungsgemäss verwendeten Hydroxyphenylvinylthiazole entsprechen der Formel



worin

R_1, R_2, R_3 und R_4 , unabhängig voneinander Wasserstoff; Halogen; Hydroxy, C_1 - C_{16} -Alkyl, C_1 - C_{16} -Alkoxy, Phenyl; Phenyl- C_1 - C_3 -Alkyl; C_6 - C_{10} -Aryloxy, Amino, Mono- C_1 - C_5 -Alkylamino, Di- C_1 - C_5 -Alkylamino, oder $-NO_2$; wobei mindestens einer der Reste R_1, R_2, R_3 oder R_4 Hydroxy bedeutet;

R_5 C_1 - C_5 -Alkyl; C_1 - C_5 -Alkoxy; nicht substituiertes oder durch Halogen, C_1 - C_5 -Alkyl, C_1 - C_5 -Alkoxy, Hydroxy oder Pyrrolidinyl substituiertes Phenyl;

bedeuten.

[0003] C_1 - C_{16} -Alkyl sind geradkettige oder verzweigte Alkylreste wie z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek. Butyl, tert. Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tetradecyl, Pentadecyl oder Hexadecyl.

[0004] C_1 - C_{16} -Alkoxy bedeutet z.B. Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, sek. Butoxy, tert. Butoxy oder Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy, Octyloxy, Nonyloxy, Decyloxy, Undecyloxy, Dodecyloxy, Tetradecyloxy, Pentadecyloxy oder Hexadecyloxy.

[0005] Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

[0006] Die erfindungsgemäss verwendeten Hydroxyphenylvinylthiazole können als E- oder Z-Isomere vorliegen. Vorzugsweise liegen sie als E-Isomere vor.

[0007] Interessante Verbindungen sind Hydroxyphenylvinylthiazole der Formel (1), worin

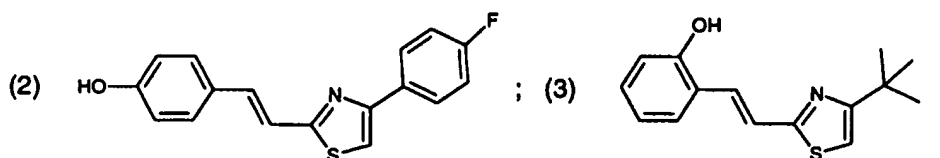
R_1, R_2, R_3, R_4 , unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy, C_1 - C_5 -Alkyl, C_1 - C_5 -Alkoxy oder Phenyl- C_1 - C_3 -Alkyl;

bedeuten.

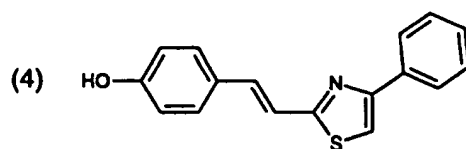
[0008] Weiterhin sind Verbindungen der Formel (1) interessant, worin

R_5 C_1 - C_5 -Alkyl; oder nicht substituiertes oder durch Halogen; oder durch Pyrrolidinyl substituiertes Phenyl; bedeuten.

[0009] Ganz besonders interessante Verbindungen entsprechen den Formeln



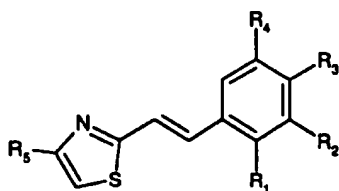
oder



[0010] In der folgenden Tabelle 1 sind weitere, beispielhafte, erfindungsgemässe Hydroxyphenylvinylthiazole aufgeführt:

Tabelle 1:

allg. Formel:



**Verbindung
der Formel**

R₁

R₂

R₃

R₄

R₅

(5)

H

OH

H

H

4-F-Ph

(6)

H

OH

OMe

H

4-F-Ph

(7)

H

OEt

OH

H

4-F-Ph

(8)

H

OMe

OH

H

4-F-Ph

(9)

OH

H

OMe

H

4-F-Ph

(10)

OH

H

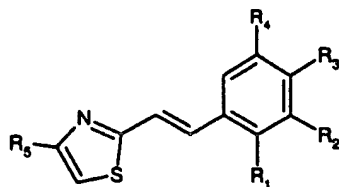
H

H

4-F-Ph

Tabelle 1:

allg. Formel:

Verbindung
der FormelR₁R₂R₃R₄R₅

(11)

H

OH

OMe

OMe

4-F-Ph

(12)

H

Me

OH

Me

4-F-Ph

(13)

OH

Me

H

H

4-F-Ph

(14)

OH

H

OBzl

H

4-F-Ph

(15)

OMe

H

OH

H

4-F-Ph

(16)

H

H

OH

H

t. But

(17)

H

OH

H

H

t. But

(18)

H

OH

OMe

H

t. But

(19)

H

OEt

OH

H

t. But

(20)

H

OMe

OH

H

t. But

(21)

OH

H

OMe

H

t. But

(22)

H

OH

OMe

OMe

t. But

(23)

H

Me

OH

Me

t. But

(24)

OH

Me

H

H

t. But

(25)

OH

H

OBzl

H

t. But

(26)

OMe

H

OH

H

t. But

(27)

H

H

OH

H

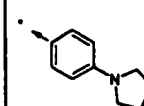
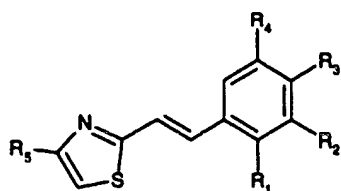


Tabelle 1:

allg. Formel:

Verbindung
der Formel R_1 R_2 R_3 R_4 R_5

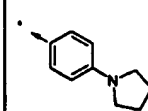
(28)

H

OH

H

H



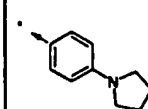
(29)

H

OH

OMe

H



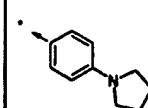
(30)

H

OEt

OH

H



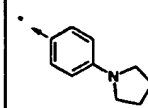
(31)

H

OMe

OH

H



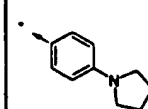
(32)

OH

H

OMe

H



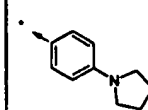
(33)

OH

H

H

H



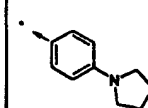
(34)

H

OH

OMe

OMe



(35)

H

Me

OH

Me

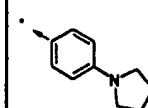
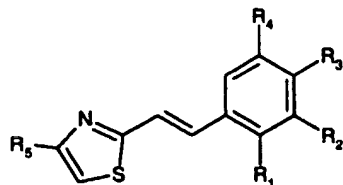


Tabelle 1:

allg. Formel:

Verbindung
der Formel R_1 R_2 R_3 R_4 R_5

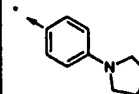
(36)

OH

Me

H

H



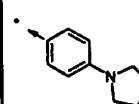
(37)

OH

H

OBzl

H



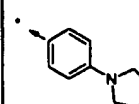
(38)

OMe

H

OH

H



(39)

H

H

OH

H

Et

(40)

H

OH

H

H

Et

(41)

H

OH

OMe

H

Et

(42)

H

Oet

OH

H

Et

(43)

H

OMe

OH

H

Et

(44)

OH

H

OMe

H

Et

(45)

OH

H

H

H

Et

(46)

H

OH

OMe

OMe

Et

(47)

H

Me

OH

Me

Et

(48)

OH

Me

H

H

Et

(49)

OH

H

OBzl

H

Et

(50)

OMe

H

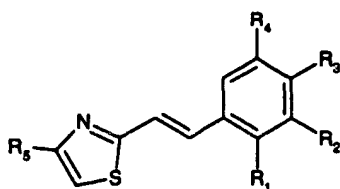
OH

H

Et

Tabelle 1:

allg. Formel:

**Verbindung
der Formel****R₁****R₂****R₃****R₄****R₅**

(51)

H

OH

H

H

Ph

(52)

H

OH

OMe

H

Ph

(53)

H

Oet

OH

H

Ph

(54)

H

OMe

OH

H

Ph

(55)

OH

H

OMe

H

Ph

(56)

OH

H

H

H

Ph

(57)

H

OH

OMe

OMe

Ph

(58)

H

Me

OH

Me

Ph

(59)

OH

Me

H

H

Ph

(60)

OH

H

OBzl

H

Ph

(61)

OMe

H

OH

H

Ph

[0011] Die Herstellung der erfindungsgemäss verwendeten Hydroxyphenylvinylthiazole erfolgt vorzugsweise in einer Festphasensynthese unter Verwendung eines Tritylharzes. Die Herstellung erfolgt nach folgendem Schema:

5

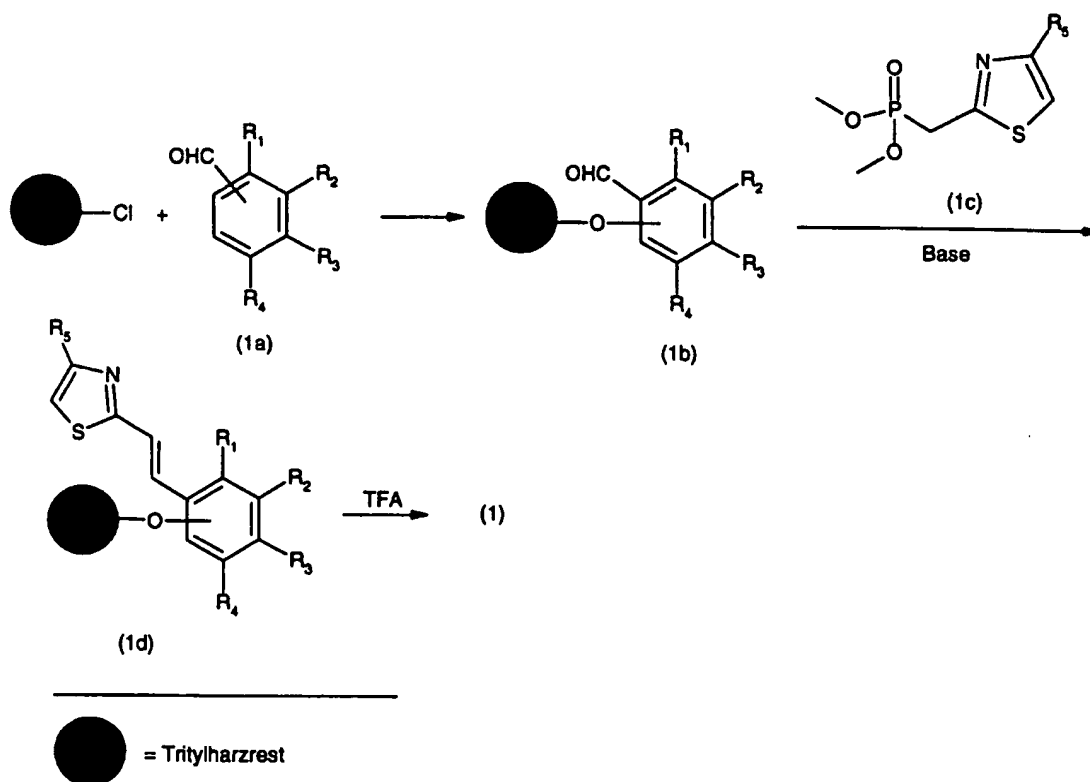
10

15

20

25

30



R_1, R_2, R_3, R_4 und R_5 haben dabei die in Formel (1) angegebene Bedeutung.

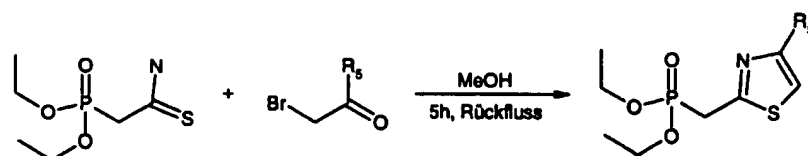
[0012] Die Synthesemethode basiert auf der Literaturvorschrift von R. Willard et al., Chemistry & Biology, 2, 1995, 45-51. Der Unterschied des erfindungsgemässen Herstellungsverfahrens besteht in der Verwendung des Tritylharzes und der unterschiedlichen Methode zur Beladung des Harzes.

[0013] Nähere Einzelheiten über das erfindungsgemässe Herstellungsverfahren sind den entsprechenden Beispielen zu entnehmen.

[0014] Die bei der erfindungsgemässen Herstellung als Ausgangsverbindungen eingesetzten Thiazol-2-ylmethylphosphonate (Verbindung der Formel (1c)) erfolgt nach der bekannten Hantzschschen Thiazolsynthese:

40

45



[0015] Diethyl(-2-amino-2-thioxoethyl)phosphonat (2,1 g; 10 mmol) und Brommethylketon (10,5 mmol) werden unter Schutzgasatmosphäre in Methanol (10 ml) gelöst. Die Reaktionsmischung wird anschliessend 5 h unter Rückfluss erwärmt und danach zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan (100 ml) aufgenommen und mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (2 x 50 ml) und NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen. Die Waschlösungen werden mit Dichlormethan (25 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte zur Trockne eingeeengt.

[0016] Ausbeuten: $R_2 = 4\text{-F-Ph}$ (87,1 %); $R_2 = t. \text{ But}$ (84,7 %); $R_2 = 4\text{-(Pyrrolidin-1-yl)-phenyl}$ (98 %); $R_2 = \text{Et}$ (86,2 %); $R_2 = \text{Ph}$ (100 %).

[0017] Sämtliche Verbindungen werden mit $^1\text{H-NMR}$ charakterisiert und zeigen die entsprechenden chemischen Verschiebungen.

[0018] Die erfindungsgemäss eingesetzten Hydroxyphenylvinylthiazole zeigen ausgeprägte antimikrobielle Wirkung,

insbesondere gegen pathogene grampositive und gramnegative Bakterien sowie gegen Bakterien der Hautflora, ausserdem gegen Hefen und Schimmelpilze. Sie eignen sich daher insbesondere zur Desinfektion, Desodorierung, sowie der allgemeinen und antimikrobiellen Behandlung der Haut und Schleimhäute sowie Hautanhangsgebilde (Haare), ganz besonders zur Hände- und Wunddesinfektion.

[0019] Sie sind daher geeignet als antimikrobielle Wirksubstanzen und Konservierungsmittel in Körperpflegemitteln, wie z.B. Shampoos, Badezusätzen, Haarpflegemitteln, flüssigen und festen Seifen (auf Basis synthetischer Tenside und Salze von gesättigten und/oder ungesättigten Fettsäuren), Lotionen und Cremes, Deodorantien, anderen wässrigen oder alkoholischen Lösungen, z.B. Reinigungslösungen für die Haut, feuchten Reinigungstüchern, Ölen oder Pudern.

[0020] Einen weiteren Erfindungsgegenstand bildet daher ein Körperpflegemittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (1) sowie kosmetisch verträgliche Träger- oder Hilfsstoffe.

[0021] Das erfindungsgemässe Körperpflegemittel enthält 0,01 bis 15, vorzugsweise 0,1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, der Hydroxyphenylvinylthiazolverbindung der Formel (1) und kosmetisch verträgliche Hilfsstoffe.

[0022] Je nachdem, in welcher Form das Körperpflegemittel vorliegt, weist es neben der Hydroxyphenylvinylthiazolverbindung der Formel (1) noch weitere Bestandteile auf, wie z.B. Sequestriermittel, Farbstoffe, Parfümöle, Verdickungs- bzw. Festigungsmittel (Konsistenzregler), Emmollients, UV-Absorber, Hautschutzmittel, Antioxidantien, die mechanischen Eigenschaften verbessernde Additive wie Dicarbonsäuren und/oder Al-, Zn-, Ca-, Mg-Salze von C₁₄-C₂₂-Fettsäuren und gegebenenfalls Konservierungsmittel.

[0023] Das erfindungsgemässe Körperpflegemittel kann als Wasser-in-Öl- oder Öl-in-Wasser-Emulsion, als alkoholische oder alkoholhaltige Formulierung, als vesikuläre Dispersion eines ionischen oder nichtionischen amphiphilen Lipids, als Gel, fester Stift oder als Aerosol-Formulierung formuliert werden.

[0024] Als Wasser-in-Öl- oder Öl-in-Wasser-Emulsion enthält der kosmetisch verträgliche Hilfsstoff vorzugsweise 5 bis 50% einer Ölphase, 5 bis 20% eines Emulgators und 30 bis 90% Wasser. Die Ölphase kann dabei irgendein für kosmetische Formulierungen geeignetes Öl enthalten, wie z.B. ein oder mehrere Kohlenwasserstofföle, ein Wachs, ein natürliches Öl, ein Silikon-Öl, einen Fettsäureester oder einen Fettalkohol. Bevorzugte Mono- oder Polyole sind Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Hexylenglykol, Glycerin und Sorbitol.

[0025] Erfindungsgemässe kosmetische Formulierungen werden in verschiedenen Bereichen eingesetzt. Insbesondere kommen z.B. die folgenden Mittel in Betracht:

- Mittel zur Hautpflege, wie z.B. Hautwasch- und Reinigungsmittel in Form von stückförmigen oder flüssigen Seifen, Syndets oder Waschpasten,
- Badepräparate, wie z.B. flüssige (Schaumbäder, Milche, Duschpräparate) oder feste Badepräparate, wie z.B. Badetabletten und Badesalze;
- Hautpflegemittel, wie z.B. Hautemulsionen, Mehrfachemulsionen oder Hautöle;
- Dekorative Körperpflegemittel, wie z.B. Gesichts-Make-Ups in Form von Tages- oder Pudercremes, Gesichtspuder (lose und gepresst), Rouge oder Creme-Make-Ups, Augenpflegemittel, wie z.B. Lidschattenpräparate, Wimperntusche, Eyeliner, Augencremes oder Eye-Fix-Cremes; Lippenpflegemittel, wie z.B. Lippenstift, Lip Gloss, Lippenkonturstift, Nagelpflegemittel, wie Nagellack, Nagellackentferner, Nagelhärter, oder Nagelhautentferner;
- Intimpflegemittel, wie z.B. Intim-Waschlotionen oder Intimsprays;
- Fusspflegemittel, wie z.B. Fussbäder, Fusspuder, Fusscremes bzw. Fussbalsame, spezielle Deomittel und Antitranspirantien oder hornhautbeseitigende Mittel;
- Lichtschutzmittel, wie Sonnenmilche, -lotionen, -cremes, -öle, Sun-blockers oder Tropicals, Vorbräunungspräparate oder After-sun-Präparate;
- Hautbräunungsmittel, wie z.B. Selbstbräunungscremes;
- Depigmentierungsmittel, wie z.B. Präparate zur Hautbleichung oder Mittel zur Hautaufhellung;
- Insektenabweisende Mittel ("Repellents"), wie z.B. Insektenöle, -lotionen, -sprays, oder -stifte;
- Deodorantien, wie Deosprays, Pumpsprays, Deogelee, -stifte oder -roller;
- Antitranspirantien, wie z.B. Antitranspirantstifte, -cremes oder -roller;
- Mittel zur Reinigung und Pflege von unreiner Haut, wie z.B. Syndets (fest oder flüssig), Peeling- oder Scrubb-Präparate oder Peeling-Masken;
- Haarentfernungsmittel in chemischer Form (Depilation), wie z.B. Haarentfernungspulver, flüssige Enthaarungsmittel, cremige oder pastöse Enthaarungsmittel, Enthaarungsmittel in Gelform oder Aerosolschäume;
- Rasiermittel, wie z.B. Rasierseife, schäumende Rasiercremes, nichtschäumende Rasiercremes, -schäume, -gelee, Preshave-Präparate für die Trockenrasur, Aftershaves oder Aftershave-Lotionen;
- Duftmittel, wie z.B. Duftwässer (Eau de Cologne, Eau de Toilette, Eau de Parfum, Parfum de Toilette, Parfüm), Parfümöle oder Parfümcremes;
- Mittel zur Zahn-, Zahnersatz- und Mundpflege, wie z.B. Zahncremes, Gel-Zahncremes, Zahnpulver, Mundwasser-

- konzentrate, Anti-Plaque-Mundspülungen, Prothesenreiniger oder Prothesenhaftmittel;
- Kosmetische Mittel zur Haarbehandlung, wie z.B. Haarwaschmittel in Form von Shampoos, Haarkonditioniermitteln, Haarpflegemitteln, wie z.B. Vorbehandlungsmitteln, Haarwasser, Frisiercremes, Frisiergele, Pomaden, Haarspülungen, Kurpackungen, Intensivhaarkuren, Mittel zur Haarverformung, wie z.B. Wellmittel zur Herstellung von Dauerwellen (Heisswelle, Mildwelle, Kaltwelle), Haarglättungspräparate, flüssige Haarfestiger, Haarschäume, Haarsprays, Blondiermittel, wie z.B. Wasserstoffperoxidlösungen, aufhellende Shampoos, Blondiercremes, Blondierpulver, Blondierbreie oder -öle, temporäre, semitemporäre oder permanente Haarfärbemittel, Präparate mit selbstoxidierenden Farbstoffen, oder natürliche Haarfärbemittel, wie Henna oder Kamille.

[0026] Eine antimikrobielle Seife hat z.B. folgende Zusammensetzung:

0,01 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1)
 0,3 bis 1 Gew.-% Titandioxid,
 1 bis 10 Gew.-% Stearinsäure
 ad 100% Seifengrundlage, wie z.B. die Natriumsalze der Talgfett- und Kokosfettsäure oder Glycerine.

[0027] Ein Shampoo hat z.B. die folgende Zusammensetzung:

0,01 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1),
 12,0 Gew.-% Natrium-Laureth-2-sulfat,
 4,0 Gew.-% Cocamidopropylbetain,
 3,0 Gew.-% NaCl und
 Wasser ad 100%.

[0028] Ein Deodorant hat z.B. die folgende Zusammensetzung:

0,01 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1),
 60 Gew.-% Ethanol,
 0,3 Gew.-% Parfümöl, und
 Wasser ad 100 %.

[0029] Einen weiteren Erfindungsgegenstand bildet eine orale Zusammensetzung, enthaltend 0,01 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, der Verbindung der Formel (1) und oral verträgliche Hilfsstoffe.

[0030] Beispiel für eine orale Zusammensetzung:

10 Gew.-% Sorbitol,
 10 Gew.-% Glycerin,
 15 Gew.-% Ethanol,
 15 Gew.-% Propylenglykol,
 0,5 Gew.-% Natriumlaurylsulfat,
 0,25 Gew.-% Natriummethylcocyltaurat,
 0,25 Gew.-% Polyoxypropylen/Polyoxyethylen-Blockcopolymer,
 0,10 Gew.-% Pfefferminzgeschmacksstoff,
 0,1 bis 0,5 Gew.-% einer Verbindung der Formel (1), und
 48,6 Gew.-% Wasser.

[0031] Die erfindungsgemäße orale Zusammensetzung kann z.B. in Form eines Gels, einer Paste, einer Creme oder einer wässrigen Zubereitung (Mundwasser) vorliegen.

[0032] Weiterhin kann die erfindungsgemäße orale Zusammensetzung Verbindungen enthalten, die Fluoridionen freisetzen, die gegen die Bildung von Karies wirksam sind, z.B. anorganische Fluoridsalze, wie z.B. Natrium-, Kalium-, Ammonium- oder Calciumfluorid oder organische Fluoridsalze, wie z.B. Aminfluoride, die unter dem Handelsnamen Olafluor bekannt sind.

[0033] Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäss verwendeten Hydroxyphenylvinylthiazole der Formel (1) für die Behandlung, insbesondere Konservierung von textilen Fasermaterialien. Es handelt sich dabei um ungefärbte und gefärbte oder bedruckte Fasermaterialien z.B. aus Seide, Wolle, Polyamid oder Polyurethanen, und insbesondere cellulosehaltige Fasermaterialien aller Art. Solche Fasermaterialien sind beispielsweise natürliche Cellulosefasern, wie Baumwolle, Leinen, Jute und Hanf, sowie Zellstoff und regenerierte Cellulose. Bevorzugte geeignete textile Fa-

sermaterialien sind aus Baumwolle.

[0034] Die erfindungsgemässen Hydroxyphenylvinylthiazole eignen sich auch zur Behandlung, insbesondere zur antimikrobiellen Ausrüstung oder Konservierung von Kunststoffen, wie z.B. Polyethylen, Polypropylen, Polyurethan, Polyester, Polyamid, Polycarbonat, Latex etc.. Einsatzbereiche dafür sind z.B. Fussbodenbeläge, Kunststoffbeschichtungen, Kunststoffbehälter- und Verpackungsmaterialien; Küchen- und Badezimmer-Utensilien (z.B. Bürsten, Duschvorhänge; Schwämme, Badezimmermatten), Latex, Filtermaterialien (Luft- und Wasserfilter), Kunststoffartikel, die im medizinischen Bereich eingesetzt werden, wie z.B. Verbandmaterialien, Spritzen, Katheter etc., sog. "medical devices", Handschuhe und Matratzen.

[0035] Auch Papier, wie z.B. Hygienepapiere können mit den erfindungsgemässen Hydroxyphenylvinylthiazolen antimikrobiell ausgerüstet werden.

[0036] Weiterhin können Nonwovens, wie z.B. Windeln, Damenbinden, Dameneinlagen, Tücher für den Hygiene- und Haushaltsbereich erfindungsgemäss antimikrobiell ausgerüstet werden.

[0037] Weiterhin finden die Hydroxyphenylvinylthiazole der Formel (1) Verwendung in Wasch- und Reinigungsformulierungen, wie z.B. in Flüssig- und Pulverwaschmitteln oder Weichspülern.

[0038] Die Hydroxyphenylvinylthiazole können insbesondere auch in Haushalts- und Allzweckreinigern zur Reinigung und Desinfektion von harten Oberflächen eingesetzt werden.

[0039] Ein Reinigungsmittel hat z.B. folgende Zusammensetzung:

0,01 bis 5 %	der Verbindung der Formel (1)
3,0 %	Octylalkohol 4EO
1,3 %	Fettalkohol C ₈ -C ₁₀ -Polyglucosid
3,0 %	Isopropanol
ad 100 %	Wasser.

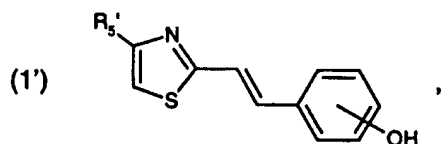
[0040] Neben der Konservierung von Kosmetik- und Haushaltsprodukten ist auch die Konservierung und antimikrobielle Ausrüstung von technischen Produkten sowie der Einsatz als Biozid in technischen Prozessen möglich, wie z. B. bei der Papierbehandlung, insbesondere in Papierbehandlungsflotten, Druckverdickern aus Stärke oder Celluloseabkömmlingen, Lacken und Anstrichfarben.

[0041] Die Hydroxyphenylvinylthiazolverbindungen der Formel (1) eignen sich auch zur antimikrobiellen Holzbehandlung sowie zur antimikrobiellen Behandlung, Konservierung und Ausrüstung von Leder.

[0042] Weiterhin eignen sich die erfindungsgemässen Verbindungen zum Schutz von kosmetischen Produkten und Haushaltsprodukten vor mikrobieller Verderbnis.

[0043] Bei den erfindungsgemäss verwendbaren Hydroxyphenylvinylthiazolverbindungen handelt es sich um bekannte Verbindungen oder auch um neue Verbindungen.

[0044] Die neuen Verbindungen entsprechen der Formel



worin

R₅' C₁-C₅-Alkyl; oder halogen-substituiertes Phenyl; insbesondere tert. Butyl oder p-Fluorphenyl;

bedeutet.

[0045] Die Verbindungen der Formel (1') stellen einen weiteren Erfindungsgegenstand dar.

[0046] Die folgenden, die Erfindung nicht einschränkenden Beispiele dienen der Veranschaulichung.

Allgemeine Synthesevorschrift der neuen Verbindungen

[0047]

a) Tritylchlorid-Harz (100 mg, 0,1 mmol) wird in Dichlormethan (2 ml) gequollen und mit einem der weiter unten angegebenen Hydroxybenzaldehyden (10 eq, 1 mmol), DIPEA (10 eq, 1 mmol) sowie einer katalytischen Menge

EP 1 103 180 A2

DMAP versetzt. Die Mischung wird 3 h bei 25 °C geschüttelt. Das Harz wird danach abgesaugt und intensiv mit DMF, Methanol, Dichlormethan und Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet.
IR: 1690 cm⁻¹ (C=O Valenzschwingung des Aldehyds)

b) Das belegte Harz (100 mg, 0,1 mmol) wird anschliessend in DMF (abs., 3 mL) suspendiert und mit einem der u.a. 2-Thiazolylmethylphosphonaten (10 eq, 1 mmol) sowie Natriummethanolat bzw. Natriummethanolat (10 eq, 1 mmol) versetzt. Die Mischung wird 18 h bei 25°C geschüttelt. Danach wird das Harz abgesaugt und intensiv wie oben gewaschen und getrocknet.
IR: C=O Valenzschwingung ist komplett verschwunden

c) Zur Abspaltung wird das Harz mit 5% TFA in Dichlormethan (3 ml) versetzt und 3 h bei 25°C geschüttelt. Die Abspaltung wird abfiltriert und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird aus tert. Butylalkohol/Wasser (4:1) gefriergetrocknet.

[0048] Sämtliche Verbindungen werden mit LC-MS analysiert und zeigen die erwarteten Massen. Die Reinheiten der Verbindungen betragen zwischen 40 - 98 % (Peakflächen im Chromatogramm; UV-Detektion bei 254 nm).

[0049] Einige der Verbindungen werden mit ¹H-NMR näher charakterisiert. Die Verbindungen liegen demnach hauptsächlich in der E-Konfiguration vor.

[0050] Bspiel: Verbindung der Formel (2):

LC-MS: Z-Isomer [M+H]⁺ 298; 1,7 %

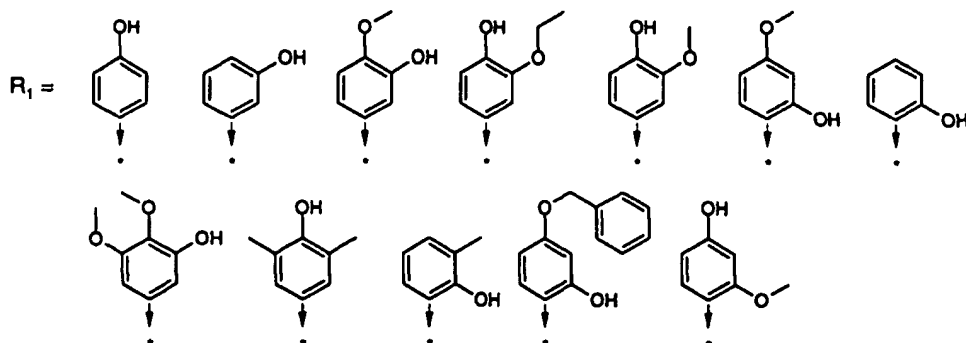
E-Isomer [M+H]⁺ 298; 96,9 %

Detektion bei 254 nm

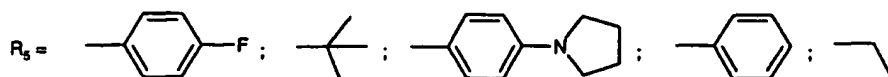
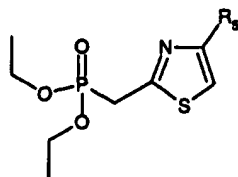
¹H-NMR DMSO-D₆ [ppm; Hz]: 9,95 (s, breit, OH); 8,10 (dd 8,58 Hz, Kopplung mit F), 8,07 (s, Thiazol-Proton), 7,62 (d, 8,58 Hz), 7,51 (d, 15,8 Hz Vinyl-Proton), 7,38 (d, 15,8 Hz Vinyl-Proton), 7,36 (d, 8,58 Hz), 6,87 (d, 8,58 Hz).

Verwendete Bausteine:

[0051] Hydroxybenzaldehyde OHC-R₁:



Phosphonate:



EP 1 103 180 A2

[0052] Mit dieser Methode wird eine Matrix von 12 x 5 = 60 Hydroxyphenylvinylthiazolen erhalten. Die Verbindungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

[0053] Die ermittelten mikrobiologischen Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

5

Tabelle 2:

MHK-Werte in ppm bei verschiedenen Mikroorganismen*)					
Verbindung d. F.	S. aureus	E. coli	P. aeruginosa	C. albicans	A. niger
10 (2)	>100	>100	>100	30	>100
(3)	60	>100	>100	>100	>100
(4)	>100	>100	>100	30	>100
15 (5)	>100	>100	>100	>100	>100
(6)	>100	>100	>100	>100	>100
(7)	>100	>100	>100	>100	>100
(8)	>100	>100	>100	>100	>100
20 (9)	>100	>100	>100	>100	>100
(10)	>100	>100	>100	>100	>100
(11)	>100	>100	>100	>100	>100
(12)	>100	>100	>100	>100	>100
25 (13)	>100	>100	>100	>100	>100
(14)	>100	>100	>100	>100	>100
(15)	>100	>100	>100	>100	>100
30 (16)	>100	>100	>100	>100	>100
(17)	>100	>100	>100	>100	>100
(18)	>100	>100	>100	>100	>100
(19)	>100	>100	>100	>100	>100
35 (20)	>100	>100	>100	>100	>100
(21)	>100	>100	>100	>100	>100
(22)	>100	>100	>100	>100	>100
40 (23)	>100	>100	>100	>100	>100
(24)	>100	>100	>100	>100	>100
(25)	>100	>100	>100	>100	>100
(26)	>100	>100	>100	>100	>100
45 (27)	>100	>100	>100	>100	>100
(28)	>100	>100	>100	>100	>100
(29)	>100	>100	>100	>100	>100
50 (30)	>100	>100	>100	>100	>100
(31)	>100	>100	>100	>100	>100
(32)	>100	>100	>100	>100	>100
55 (33)	>100	>100	>100	>100	>100

*) Die MHK-Werte wurden über Messung der optischen Dichte bei Konzentrationen der Substanzen zwischen 100; 10 und 1 ppm ermittelt. Insofern sind einige der Daten Richtwerte der Aktivität. Die MHK-Werte der Verbindungen mit guter Aktivität (Verbindungen der Formeln (2), (3) und (4)) wurden über Messung der optischen Dichte bei Konzentrationen zwischen 120; 60; 30; 15; 7,5; 3,75 ppm ermittelt.

EP 1 103 180 A2

Tabelle 2: (fortgesetzt)

MHK-Werte in ppm bei verschiedenen Mikroorganismen*)					
Verbindung d. F.	S. aureus	E. coli	P. aeruginosa	C. albicans	A. niger
(34)	>100	>100	>100	>100	>100
(35)	>100	>100	>100	>100	>100
(36)	>100	>100	>100	>100	>100
(37)	>100	>100	>100	>100	>100
(38)	>100	>100	>100	>100	>100
(39)	>100	>100	>100	>100	>100
(40)	>100	>100	>100	>100	>100
(41)	>100	>100	>100	>100	>100
(42)	>100	>100	>100	>100	>100
(43)	>100	>100	>100	>100	>100
(44)	>100	>100	>100	>100	>100
(45)	>100	>100	>100	>100	>100
(46)	>100	>100	>100	>100	>100
(47)	>100	>100	>100	>100	>100
(48)	>100	>100	>100	>100	>100
(49)	>100	>100	>100	>100	>100
(50)	>100	>100	>100	>100	>100
(51)	>100	>100	>100	>100	>100
(52)	>100	>100	>100	>100	>100
(53)	>100	>100	>100	>100	>100
(54)	>100	>100	>100	>100	>100
(55)	>100	>100	>100	>100	>100
(56)	>100	>100	>100	>100	>100
(57)	>100	>100	>100	>100	>100
(58)	>100	>100	>100	>100	>100
(59)	>100	>100	>100	>100	>100
(60)	>100	>100	>100	>100	>100
(61)	>100	>100	>100	>100	>100

*) Die MHK-Werte wurden über Messung der optische Dichte bei Konzentrationen der Substanzen zwischen 100; 10 und 1 ppm ermittelt. Insofern sind einige der Daten Richtwerte der Aktivität. Die MHK-Werte der Verbindungen mit guter Aktivität (Verbindungen der Formeln (2), (3) und (4)) wurden über Messung der optischen Dichte bei Konzentrationen zwischen 120; 60; 30; 15; 7,5; 3,75 ppm ermittelt.

Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK-Wert) in Mikrotiterplatten:

Nährmedium:

[0054] Casein-Sojamehl-Pepton-Bouillon zur Herstellung der Vorkulturen der Testbakterien und Hefe.
Mycological Schrägagar zur Vorkultur von Schimmelpilzen

Beispiele für Testkeime:

[0055]

5 Bakterien: Staphylococcus hominis DMS 20328
Escherichia coli NCTC 8196
Pseudomonas aeruginosa CIP A-22

Hefe: Candida albicans ATCC 10231

10 Schimmelpilz: Aspergillus niger ATCC 6275

Durchführung:

15 [0056] Die Testsubstanzen werden in Dimethylsulfoxid (DMSO) vorgelöst und in einer Verdünnungsreihe von 1:2 getestet.

[0057] Bakterien und Hefe werden über Nacht in CASO-Bouillon, der Schimmelpilz auf Mycological-Schräggagar angezüchtet und mit 10 ml 0,85 % Kochsalzlösung (+ 0,1% TritonX-100) abgeschwämmt.

[0058] Alle Testkeime werden mit 0,85 %iger Kochsalzlösung auf eine Keimzahl von $1 - 5 \times 10^6$ KBE/ml eingestellt.

20 [0059] Die Testsubstanzen werden à 8 µl pro well in Mikrotiterplatten vorpipettiert.

[0060] Vorverdünnte Keimsuspensionen werden 1:100 in CASO-Bouillon (Bakterien und Hefe) bzw. Sabouraud 2% Glucose-Bouillon (Schimmelpilz) verdünnt und à 192 µl pro well den Testsubstanzen zugegeben.

[0061] Die Testansätze werden 48 Stunden bei 37°C (Bakterien und Hefe) bzw. 5 Tage bei 28°C (Schimmelpilz) inkubiert.

25 [0062] Nach Inkubation wird das Wachstum anhand der Trübung der Testansätze (optische Dichte) bei 620 nm in einem Mikroplate-Reader bestimmt.

[0063] Als minimale Hemmkonzentration (MHK-Wert) wird diejenige Substanzkonzentration angegeben, bei der (verglichen mit der Wachstumskontrolle) eine deutliche Wachstumshemmung (≤ 20 % Wachstum) der Testkeime festzustellen ist.

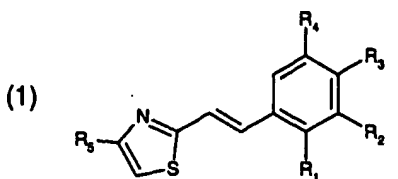
30 [0064] Pro Testkeim und Substanzkonzentration wird eine Mikrotiterplatte angesetzt. Alle Substanzen werden im Doppel geprüft.

Patentansprüche

35

1. Verwendung von Hydroxyphenylvinylthiazolen der Formel

40



45

worin

R_1 , R_2 , R_3 und R_4 , unabhängig voneinander Wasserstoff; Halogen; Hydroxy, C_1 - C_{16} -Alkyl, C_1 - C_{16} -Alkoxy, Phenyl; Phenyl- C_1 - C_3 -Alkyl; C_6 - C_{10} -Aryloxy, Amino, Mono- C_1 - C_5 -Alkylamino, Di- C_1 - C_5 -Alkylamino, oder $-NO_2$; wobei mindestens einer der Reste R_1 , R_2 , R_3 oder R_4 Hydroxy bedeutet;

50

R_5 C_1 - C_5 -Alkyl; C_1 - C_5 -Alkoxy; nicht substituiertes oder durch Halogen, C_1 - C_5 -Alkyl, C_1 - C_5 -Alkoxy, Hydroxy oder Pyrrolidinyl substituiertes Phenyl;

55

bedeuten, zur antimikrobiellen Behandlung von Oberflächen.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

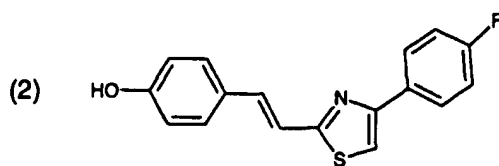
R_1, R_2, R_3, R_4 , unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy, C_1 - C_5 -Alkyl, C_1 - C_5 -Alkoxy oder Phenyl- C_1 - C_3 -Alkyl;

bedeuten.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

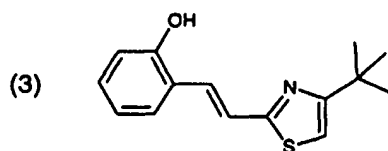
R_5 C_1 - C_5 -Alkyl; oder nicht substituiertes oder durch Halogen; oder durch Pyrrolidinyl substituiertes Phenyl; bedeuten.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel



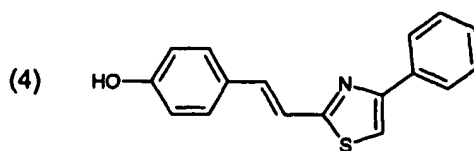
verwendet wird.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel



verwendet wird.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel

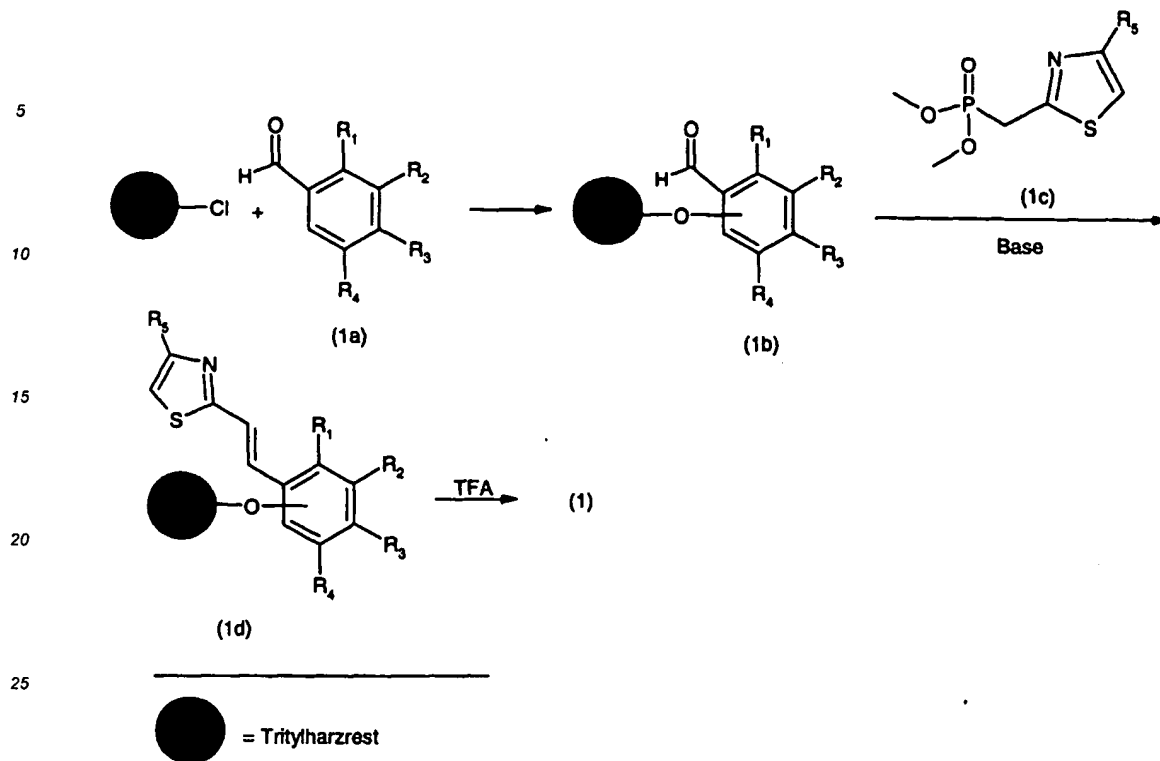


verwendet wird.

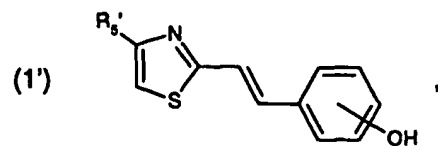
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formel (1) in der E- oder Z-Form vorliegen.

8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formel (1) in der E-Form vorliegen.

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (1) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie in einer Festphasensynthese unter Verwendung eines Tritylharzes nach folgendem Schema hergestellt werden:



- 30 10. Verwendung der Verbindung der Formel (1) zur antimikrobiellen Behandlung, Desodorierung und Desinfektion der Haut, Schleimhäute und Haare.
- 35 11. Verwendung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (1) zur Desinfektion und Desodorierung verwendet wird.
12. Verwendung der Verbindung der Formel (1) zur Behandlung von textilen Fasermaterialien.
- 40 13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (1) zur Konservierung verwendet wird.
14. Verwendung der Verbindung der Formel (1) in Wasch- und Reinigungsformulierungen.
- 45 15. Verwendung der Verbindung der Formel (1) zur antimikrobiellen Ausrüstung und Konservierung von Kunststoffen, Papier, Nonwovens, Holz oder Leder.
16. Verwendung der Verbindung der Formel (1) zur antimikrobiellen Ausrüstung und Konservierung von technischen Produkten, insbesondere Druckverdickern aus Stärke oder Celluloseabkömmlingen, Lacken und Anstrichfarben.
- 50 17. Verwendung der Verbindung der Formel (1) als Biozid in technischen Prozessen.
18. Körperpflegemittel, enthaltend 0,01 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, der Verbindung der Formel (1) und kosmetisch verträgliche Hilfsstoffe.
- 55 19. Orale Zusammensetzung, enthaltend 0,01 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, der Verbindung der Formel (1) und oral verträgliche Hilfsstoffe.
20. Verbindungen der Formel



worin

R₅' C₁-C₅-Alkyl; oder halogen-substituiertes Phenyl;

bedeutet.

21. Verbindungen nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass

R₅' tert. Butyl oder p-Fluorphenyl

bedeutet.